

? S PN=JP 59031707  
S20 1 PN=JP 59031707  
? T S20/7

20/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003764129

WPI Acc No: 1983-760341/198337

Hydrated, lipid lamellar phases contg. hydrophobic substance - prep'd. by dissolving lipidic amphiphile(s), opt. with the hydrophobic cpd. in solvent and spraying in gas current to give powder

Patent Assignee: PARFUMS DIOR SA CHRISTIAN (DIOR )

Inventor: MEYBECK A; REDZINIACK G

Number of Countries: 016 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 87993	A	19830907	EP 83400281	A	19830209	198337 B
FR 2521565	A	19830819				198338
DK 8300677	A	19831024				198349
→ JP 59031707	A	19840220	JP 8325447	A	19830217	198413
ES 8404690	A	19840801				198439
→ US 4508703	A	19850402	US 83465598	A	19830210	198516
EP 87993	B	19860702				198627
DE 3364299	G	19860807				198633
CA 1208133	A	19860722				198634
JP 89050449	B	19891030				198947
EP 87993	B2	19900103	EP 83400281	A	19830209	199002

Priority Applications (No Type Date): FR 822620 A 19820217

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; DE 2451568; FR 2315991; FR 2399241; FR 2416008; FR 2446635; GB 1575344; EP 43327; US 3499962

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 87993 A F 39

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP 87993 B F

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP 87993 B2

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): EP 87993 A

Prepn. of a powdered mixt. contg. at least one lipidic amphiphile and opt. at least one constituent having hydrophobic or partially hydrophobic character is claimed used for the formation of hydrated, lipidic lamellar phases (or bimolecular layers or bilayers) (such as liposomes or analogous cpds.). The process comprises dissolving the lipidic amphiphiles, spraying the solutions, in a current of gas, to produce the powdered mixt.

Used for prodn. of hydrated, lipidic, lamellar phases for use in the food, cosmetic, pharmaceutical etc. industries. The process allows prodn. of lamellar phases on an industrial scale, without having to use other additives (such as surface active agents), which may have to be removed subsequently. The powdered prod. is extremely fine and may be readily dispersed in aq. media, contg. an active cpd. (medicament, dermatological agent, cosmetic etc.) which is encapsulated immediately.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04; D13; D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-009/50; A61K-031/00; A61K-047/00; B01F-003/18; B01J-013/00; C07F-009/09;

BEST AVAILABLE COPY

C07H-003/02

⑯ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑰ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭59—31707

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 A 61 K 7/00  
 47/00  
 // A 61 K 9/10

識別記号  
 庁内整理番号  
 7306—4C  
 7057—4C  
 7057—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)2月20日  
 発明の数 6  
 審査請求 未請求

(全12頁)

⑯ 脂質成分と疎水性成分との微粉状混合物及びその製造方法；水和脂質層板状相及びその製造方法、水和脂質層板状相を含む医薬組成物または化粧品組成物

⑰ 特願 昭58—25447  
 ⑰ 出願 昭58(1983)2月17日  
 優先権主張 ⑯ 1982年2月17日 ⑯ フランス  
 (F R) ⑯ 8202620  
 ⑰ 発明者 ジエラール・レドジニアック  
 フランス共和国78500サルトル

⑰ 一ピル・リュー・ジャック・デュクロ40  
 ⑰ 発明者 アラン・メイベック  
 フランス共和国92400クールベボワ・テル・リュー・ド・ペソン20“レ・ポワソン”  
 ⑰ 出願人 パルフューム・クリスチヤン・ディオール  
 フランス共和国75008パリ・アブニュー・オツシユ30  
 ⑰ 代理人 弁理士 湯浅恭三 外4名

明細書

1. [発明の名称]

脂質成分と疎水性成分との微粉状混合物及びその製造方法；水和脂質層板状相及びその製造方法、水和脂質層板状相を含む医薬組成物または化粧品組成物。

2. [特許請求の範囲]

1. 少くとも一つの両親媒性脂質成分と疎水性または部分的疎水性の特性をもつ恐らくは少くとも一つの成分との微粉状混合物の製造方法であつて；この混合物は例えばリポソームなどのような水和脂質層板状相を形成させるのに特に使用され、上記の方法が上記両親媒性脂質成分または成分類、及びもしも上記の疎水性成分または成分類を溶剤に溶かして上記諸成分の溶液を形成させることから成り、その方法が上記溶液をガス状流体の流れの中で上記溶液を噴霧して上記微粉状混合物をつくることを特徴とする前記製造方法。

2. 噴霧温度が前述溶剤の沸点より実質的に高く、上記ガス流体の流れの温度が両親媒性脂質成

分ともしあれば疎水性成分との上記混合物の遷移温度より低いことを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

3. 噴霧の温度が約60°Cと約100°Cの間から成る、特許請求の範囲第2項に記載の方法。

4. 噴霧前の溶剤中に溶けている成分の全体の中の上記両親媒性脂質成分または成分類の重量割合が50%より大きいことを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

5. 両親媒性脂質成分の上記重量割合が70%より大きいことを特徴とする、特許請求の範囲第4項に記載の方法。

6. 上記両親媒性脂質成分の少くとも一つあるいは上記疎水性成分の少くとも一つが生物学的活性化合物であり、および／または、官能的および／または物理化学的性質を有することを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

7. 上記両親媒性脂質成分が糖脂質、燐脂質または燐アミノ脂質の族に属する化合物から選ばれることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記

載の方法。

8. 上記両親媒性脂質成分が大豆または卵レシチン、ホスファチジン酸セリーン、セレブロシド、またはスフィンゴミエリンから成る群から選ばれることを特徴とする、特許請求の範囲第7項に記載の方法。

9. 淀水性または部分疎水性の上記成分が、ステロールまたはそのエステル、脂肪族脂肪酸またはそのエステル、トリテルペン脂肪酸またはそのエステル、一级または二级脂肪族アルコールまたはそのエステル、脂肪族脂肪酸アミン、脂肪酸によるアシル化アミノ酸、ポリペプチド、ピタミン、動物または野菜起源の抽出物、あるいはアルコキシ、炭素原子数1個から4個を含むアルキル、カルボキシまたはホルミルの基の中から選ばれるいくつかの置換基を含むフェノール、から成る群から選ばれることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

10. 上記疎水性成分が、コレステロール、 $\beta$ -シトステリン、エストラジオール、ラノステリ

(3)

ことを特徴とする、特許請求の範囲第11項に記載の方法。

13. 上記溶液を噴霧するのに使用するガス状流体が上記溶液中に溶解した成分に関して実質上化学的に不活性であるガス、例えば空気または窒素であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

14. 上記噴霧の前に、上記両親媒性脂質成分とあるとすれば上記疎水性成分または成分類との上記溶液へ、この溶液中に含まれる脂質成分の全量と重量で少くとも等しく、好ましくは脂質成分の上記量の少くとも3倍の大きさの量の珪藻のような固体の微孔性粒子を添加することを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

15. 上記親媒性脂質成分または成分類及びもしあれば上記疎水性成分または成分類を溶剤中に溶解して上記成分の溶液を形成し、この溶液をガス状流体の流れの中で噴霧して上記微粉状混合物を生成させることを特徴とする、少くとも一つの両親媒性成分と疎水性または部分的疎水性特性の

(5)

ン、ステグマステリン、 $\gamma$ -オリザノール、ステアリン酸、キシメン酸、イソプロピルミリストーント、グリシレチン酸、ジセチルホスフエート、ステアリルアミン、ステアロイル-L-グルタミン酸、エラスチン加水分解物ポリペプチド、トコフェロール、胚芽糊抽出物、アロエ抽出物、またはパニリン、から成る群から選ばれる、特許請求の範囲第9項に記載の方法。

11. 上記溶剤が上記両親媒性脂質成分および/または疎水性成分に関する一つの溶剤、または少くともその一つが溶剤である溶剤混合物、から成り立ち、この溶剤または溶剤混合物が溶解した両親媒性成分または疎水性成分の劣化温度より低い沸点をもつことを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の方法。

12. 溶剤がクロロホルム、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルムとメタノールの混合物及びクロロホルムとエタノールの混合物で好ましくはメタノールまたはエタノールが33%から成る混合物、から成る群から選ばれる

(4)

恐らくは少くとも一つの成分との微粉状混合物。

16. 上記両親媒性脂質成分または成分類ともしあれば上記疎水性成分または成分類とを溶剤の中に溶解し、この溶液をガス状流体の流れの中で噴霧して上記微粉状混合物を生成させることによつて得られる、少くとも一つの両親媒性脂質成分と疎水性または部分的疎水性の恐らくは少くとも一つの成分との微粉状混合物を、適当な水性媒体中に分散させることから成ることを特徴とする、例えばリポソームのような水和脂質層板状相を製造する方法。

17. 微粉状混合物をこれを分散させるために攪拌を受けている上記水性媒体中に直接に捕集することを特徴とする、特許請求の範囲第16項に記載の方法。

18. 微粉状混合物をそれの所望重量濃度を得るために上記水性媒体の予定量の中に分散させることを特徴とする、特許請求の範囲第16項または第17項に記載の方法。

19. 上記水性媒体が生物学的に活性でおよび

(6)

および／または官能的および／または物理化学的性質をもつ少くとも一つの物質を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第16項または第17項に記載の方法。

20. 水和脂質層板状相の懸濁液中の微粉末混合物の上記重畳濃度が多くて約50%に等しく約10%と約25%の間から成ることが好ましいことを特徴とする、特許請求の範囲第18項または第19項に記載の方法。

21. 上記水和脂質層板状相に於ける、上記水性媒体中に溶解した上記物質の、内包化効率が約20%と約50%の間から成ることを特徴とする特許請求の範囲第20項に記載の方法。

22. 上記微粉状混合物を僅かに水和した層板状相を得るために少量の水性媒体中に分散させることを特徴とする、特許請求の範囲第16項または第17項に記載の方法。

23. 上記水性媒体中の微粉状混合物の重量%が約60%と75%の間から成ることを特徴とする、特許請求の範囲第22項に記載の方法。

(7)

つの両親媒性脂質成分と疎水性または部分的疎水性特性の恐らくは少くとも一つの成分との混合物を、適当な水性媒体中に分散させることによつて得ることを特徴とする、水和脂質層板状相。

28. 両親媒性脂質成分または成分類ともしあれば疎水性成分または成分類とを溶剤に溶解して上記諸成分の溶液を形成させこの溶液をガス状流体の流れの中で噴霧することによつて得られる、少くとも一つの両親媒性脂質成分と疎水性または部分的疎水性特性の恐らくは少くとも一つの成分との微粉状混合物を分散させることによつて得られる水和脂質層板状相の中に活性成分を混入または内包させ、この層板状相が生体に許容できる少くとも一つの賦形剤または結合剤と混合される、ことを特徴とする、活性成分の治療学的有効割合を含有する医薬用組成物。

29. 両親媒性脂質成分または成分類ともしあれば疎水性成分または成分類とを溶剤中に溶解して上記諸成分の溶液を形成させこの溶液をガス状流体の流れの中で噴霧することによつて得られる、

(9)

24. 上記の僅かに水和した層板状相が上記微粉状混合物を例えローラーミルによる粉碎によつて上記水性媒体中に分散させることによつて得られることを特徴とする、特許請求の範囲第22または第23項に記載の方法。

25. 上記の僅かに水和した層板状相が上記水性媒体または任意の他の適当水性媒体の中に分散されてほぼ0.1%と10%との間から成る微粉状混合物重量濃度を得ることを特徴とする、特許請求の範囲第22項または第23項に記載の方法。

26. 僅かに水和した層板状相形成のための上記水性媒体中に溶解した上記物質の上記水和脂質層板状相に於ける内包化効率がほぼ50%より高いことを特徴とする、特許請求の範囲第25項に記載の方法。

27. 上記両親媒性脂質成分または成分類ともしあれば上記疎水性成分または成分類とを溶剤に溶かして上記諸成分の溶液を形成させこの溶液をガス流体の流れの中で噴霧して上記微粉状混合物を生成させることによつて得られる、少くとも一

(8)

少くとも一つの両親媒性脂質成分と疎水性または部分的疎水性特性の恐らくは少くとも一つの成分との微粉状混合物を分散させることによつて得られる水和脂質層板状相の中に活性物質を混入または内包させ、この脂質層板状相が例えミルク、軟膏、クリーム、香膏、を得るのに適した少くとも一つの賦形剤または結合剤と混合される、ことを特徴とする、活性物質の有効量を含む化粧製品として使用するための組成物。

30. 上記溶剤が非水溶剤である、特許請求の範囲第1項から第14項のいずれかに記載の方法。

### 3. [発明の詳細な説明]

本発明は一般的には水和脂質層板状相及びその製造方法に関するものであり、また医薬用、化粧用などを特に意図しつつ上記脂質層板状相から成る組成物に関するものである。

本発明はさらに特徴的には一つの主題として、両親媒性脂質成分と疎水性成分との微粉状混合物を得る方法に関する。この混合物は水和脂質層板状相を製造するのに特に使用されるものである。

(10)

水和脂質層板状相は科学刊行物に於て詳細に、特に R. ペロンにより ("Revue Francaise du Corps Gras", 1980, 27(4) 173-183) 記述されている。それらの形成は水性媒体の存在下に於いてある種の両親媒性脂質に代表的である一つの性質から生ずる。両親媒性脂質分子は極性または非極性親水性部分と疎水性部分とから構成される。M.M. リーガー ("美顔料と化粧品類" 1981, 96, 35-38) によれば、両親媒性脂質が単なるミセル状のクラスターではなく層板状相を形成し得る条件の一つはその疎水性部分の寸法が少くともその親水性部分の寸法と同じ程度にかなりのものであるということである。

この種の脂質は多くのまたは少量のかなりの量の水または水性溶液によって相互に離された2分子的脂質層（層構造物または二重層体）を形成することができ、この水または水性溶液は一つの單なる介在フィルムとなされてよい。この脂質層を形成する上記脂質の分子は並んで位置しており、そしてそれらの疎水性部分がこの層の内側に位置

(11)

らの "Meth. Membr. Biol." 1974, 1-68; D.A. テレルらの "Biochem. Biophys. Acta" 1976, 457, 259-302; ストリアンス S.J. の "Cosmetics and Toiletries" 1978, 93, 37-41; プイシオ - F. の "Labo-Pharma" 1978, 281, 899-904; ニコラウ C. らの "La Recherche" 1981, 123, 748-749。

リポソームまたは水和層板状相についての商業的興味は、興味ある性質を保有する物質を部分的または全面的疎水性物質の場合に脂質二重層体の中に組入れるか、あるいは水溶性物質の場合には二つの二重層体の間に位置しあるいはリポソーム中に内包されている水性媒体の中の溶液として組入れることができることがある。

これらの製品はきわめて多數の応用を見出し、特に食品、化粧品または医薬製品に於て応用を見出している。

広汎な異なる物質をリポソームの層板状相中に組入れてよく、特に外的薬剤から損傷を受け易い

(13)

するように配位している。この脂質層と介在水性媒体とは全体として水和脂質層板状相とよぶ。

リポソームは水性仕切りと交互にある一つまたはいくつかの同心的二重層体から構成される小球体の形で現われる一つの層状相の一つの具体的形態である。リポソームは水性媒体中に分散して高度に水和した層状相を形成している。非極性の両親媒性脂質がリポソームまたは「ニオスーム (niosome)」を形成し得る条件は G. バンデルベルグら ("Colloques Nationaux du CNRS" N° 938, ポルドー 1978, CNRS Publications, 1979, 303-311 頁) により示されている。

リポソームが層板状相を水性媒体中で各種の方法により、特に超音波によって、分散させることによって得られることも知られている。

リポソームはきわめて多數の刊行物に於て扱われており、例えば既に上述したもの、及び以下の論文がある：セサ G. らの "J. Lipid Res." 1968, 9, 310-318; パンガム A.D.

(12)

物質を保護し、あるいはある種の物質の生物学的組織への浸透を改善するために組入れてよい。また特に、脂質二重層体の渗透性及び安定性を調節するためにステロール例えばコレステロール（上述バンダーベルグら；G. グレゴリアディスの "Biochem. J.", 19, 196, 591）のようなある種の化合物を脂質二重層体の中に組み入れることによって、層板状相またはリポソーム自体の物理化学的性質を変性することも可能である。

ステロールのような疎水性化合物の添加は疎水性基対親水性基比を増し、これは M.M. リーガー（上述）によって示される層板状相の安定性の条件に応えるものである。このように、この種の疎水性化合物添加は単独使用の場合には形成し得ない層板状相の両親媒性脂質による形成を可能とする。また、親水性部分が正または負に荷電している両親媒性化合物を層板状相中に組入れることも可能であり（フランス特許願 N° 78-22985 及び N° 78-13632）；例えばジセチルホスフ

(14)

エートはリポソームに対して負電荷を与え、ステアリルアミンは正電荷を与える。

このような層板状相及びリポソームの製造方法はいくつか既に知られている。現在最も使用されている方法の一つは、第一段階に於て、両親媒性脂質または脂質類と恐らくは疎水性物質または物質類とを適切な揮発性溶剤中に溶解することから成る。得られる溶液を回転式蒸発器のフラスコ中に入れる。溶剤蒸発後、フラスコ壁に付着しているフィルムが得られる。水または、もし適当であるならば、内包されるべき水性溶液をフラスコ中に導入しその内容物全体を激しく攪拌する。このようにして、リポソームの懸濁液が得られ、これはもし適切であれば超音波均質化操作にかけてよい。この方法の欠点の一つは商業的規模に於ては非常な困難で以てしか得ることができないこのフィルムの取得にある。

フランス特許願No 78-22985号に於て特に記載されている別の方針によると、内包されるべき水性溶液を水に不溶またはごく僅かに可溶で

(15)

とが必要であり、その乳化性質が高いほど組入れられるべき化合物の疎水性がより著しい。この種の界面活性剤はきわめてしばしばリポソームの多くの応用例えは医薬または化粧品の領域に於て兩立性がない。

フランス特許願No 78-13632に記載の別の方針によると、少くとも一つの両親媒性脂質、少くとも一つの生物学的活性化合物、及び、もし適切であれば少くとも一つの触媒、を含む溶液が調製される。この溶液は親液性化されて溶剤が除去され、諸成分混合物が粉末の形で得られ、これは特にリポソームを形成するのに使用するまで密封容器中に貯蔵しておいてよい。この後者の段階は上記粉末を適切な水性媒体中に分散させることにある。この方法は慣用的親液性化技法に於て特に含まれる欠点をもち、それは比較的複雑かつコスト高であり、そしてその製造速度はその上比較的制限されたものである。

上述の各種の既知の方法は従つて多くの欠点をもち、特に、商業的規模での層板状相の容易なあ

(16)

ある溶剤の中に脂質または両性界面活性剤の存在下に於て分散させる。これにより上記水性溶液の微小滴の形成がおこり、これはその後、さきに使用したのと同じかまたは異なる脂質または界面活性剤の過剰の存在下に於て水性媒体中で乳化される。不溶性溶剤は乳化の前または後に於て例えば空気を液面へ吹きつけることによつて、除去する。この方法は使用溶剤の完全除去を必要とし、このことは特に商業的規模に於ては多くの困難を含んでいる。その上、この方法はほんの僅かに水和した層板状相をつくらせるにすぎない。

また、スイス特許No 623236の方法によれば、一方では親水性部分がイオン性である水に分散可能な少くとも一つの液状両親媒性脂質、他方では、内包されるべき水性相、を接触状態にすることによつてリポソームを調製することが可能である。この混合物をその後激しく攪拌して層板状相を得、これをその後水中または水性溶液中に分散させてよい。この方法に於ては、疎水性化合物を組み込むために、界面活性化合物を使用するこ

(17)

るいは安価な製造を可能とするものではない。これらの欠点は主として、層板状相を形成する基本成分、換言すれば両親媒性脂質と恐らくは疎水性物質、の完全混合物を得る際の困難性に基因する。水性媒体中での層板状相基本成分の分散を助けるために、界面活性をもつ追加的製品を用いることがしばしば必要である。このような製品は例えば生体に関して望ましくない効果をしばしば持つので、それらを完全に除くことが必要であり、このことは透析によつてすら必ずしも常に可能ではない。「基本成分」とは脂質層板状相の脂質層を形成するのに使用する化合物、すなわち少くとも一つの両親媒性脂質、または一つまたはいくつかの両親媒性脂質と恐らくは一つまたはいくつかの部分的疎水性または完全疎水性化合物との混合物、を意味する。

本発明の目的は水和脂質層板状相を得るための新しい方法、より具体的にいえば、両親媒性脂質成分と恐らくは疎水性または部分的疎水性成分との微粉状混合物を得るための新しい方法、を提供す

(18)

ることによつて上述の諸欠点を克服することである。この方法はきわめて簡単なものであり、混合物従つて水和脂質層板状相またはリポソームの大規模連続製造を可能とするもので、しかも界面活性をもつ追加的製品の使用を特に必要としない。

この目的に対して、本発明は一つの主題として少くとも一つの両親媒性脂質成分と恐らくは疎水性または部分的疎水性特性をもつ少くとも一つの成分との微粉状混合物を得る方法をもち、この混合物は例えばリポソームなどのような水和脂質層板状相の形成に特に使用され、その方法は上記両親媒性脂質成分または成分類と恐らくは上記疎水性成分または成分類とを溶剤に溶解して上記諸成分の溶液を形成させることから成り、この溶液をガス状流体の流れの中で噴霧して上記微粉状混合物を生成させることを特徴とするものである。かくして、既知の分散法によつて容易に分散して分散生成物量対使用水性媒体量の比に応じて多少とも水和している層板状相を形成させることができ、極めて微細な粉末を得ることが可能である。

(19)

は熱の作用で蒸発しガス流に随伴される。ガス状流体流の温度が上記の基本成分混合物の遷移温度より低くなる装置内領域に於て、極めて微細な粉末が形成し、この粉末は例えばサイクロンのような装置によつて回収されこの装置の底で捕集される。はじめの溶液中に溶けている基本成分の捕集された混合物は均質であり極めて微細な粒子によつて構成されている。

このように、本発明の方法はかなりの量の溶液を処理し従つてリポソームなどのような水和脂質層板状相の製造に特に使用できる微粉状混合物を商業的規模で製造することを可能とする。実際に基本成分は溶剤に溶けるので大容量の溶液を攪拌する問題はおこらず、複雑かつ高価な装置を使用することなしに比較的大量の溶液流を噴霧することが可能である。その上、溶液を噴霧し溶剤を蒸発させるのに必要なエネルギーは従来の親液性化技術によつて消費されるものより著しく小さい。

噴霧の温度は約60°Cと約100°Cの間から成ることが有利である。

(20)

その上、この方法はあとの使用のために貯蔵が容易である粉末生成物を得ることを可能とし；従つて、例えれば医薬としてあるいは皮膚医学、化粧品などに於ける処理用製品として、さらに具体的には興味のある活性性質が比較的不安定であつて使用直前にのみ調製可能であるときに、もし適当であれば、使用直前に組み入れるべき活性化合物を含む適当な水性媒体の中で上記粉末を分散させることによつて、水和脂質層板状相がつくられることを可能とするものである。

本発明の方法はそれゆえ溶剤または適切溶剤の混合物の中で基本的成分、換言すれば少くとも一つの両親媒性脂質及び恐らくは、脂質二重層体中に組み入れることが望ましい一つの疎水性または部分的疎水性成分と溶解することから成る。

得られた溶液をその後噴霧する。この操作は具体的には溶液をきわめて微細な滴の形で例えばスプレーノズルまたは噴霧器によつて、使用溶剤の沸点より高い温度へ加熱したガス状流体が通つている閉鎖容器の中に導入することから成る。溶剤

(21)

本発明の方法によれば、もし必要ならばただ一つの成分すなわち両親媒性脂質のみを含む溶液を噴霧してこの单一成分によつて構成される脂質二重層体を生成させることももちろん可能である。しかし、より普通に使用される脂質二重層体はいくつかの成分、例えば少くとも一つの両親媒性成分及び、恐らくは、少くとも一つの疎水性または部分的疎水性成分の混合物から成る。

層板状相形成可能な両親媒性脂質はどれでも本発明の方法に於て使用することができる。しかし単独かあるいは部分的または完全疎水性物質の存在下かのいずれかで使用されるこのような両親媒性脂質は噴霧に適していること、すなわち、両親媒性脂質または混合物の遷移温度が粉末状態の噴霧生成物を得るのに適していることが必要である。

層板状相を形成させるために少くとも一つの疎水性または部分的疎水性の物質を含む混合物を製造する際には、はじめの溶液中に溶解している基本成分全体、すなわち両親媒性脂質成分と疎水性

(22)

成分との全体の中の両親媒性脂質成分または成分類の重量割合は少くとも 50% より大きく好ましくは約 70% より大きくなければならない。

適当である両親媒性脂質としては、例えば構脂質、糖脂質または構アミノ脂質、例えば、卵または大豆のレシチン、ホスファチジン酸セリーン、セレブロシドまたはスフィンゴミエリンから成る群に属する化合物の使用が可能である。

噴霧前の溶液中で少くとも一つの両親媒性脂質物質と混合するために適している疎水性または部分的疎水性の物質はきわめて種々のものがあり、一つには微粉状混合物へそして一つにはこの微粉状混合物から生成される層板状相またはリポソームへ付与しようとする性質に従つて選択される。

例としては、疎水性または部分的疎水性の物質として、ステロールまたはそのエステル、例えばコレステロール、 $\beta$ -シットステリン、エストラジオール、ラノステリン、スチグマステリン、アーオリザノール；脂肪族脂肪酸またはそのエステル例えばステアリン酸、キシメン(Xyleninic)酸、

四

興味のある官能的および／または物理化学的性質を保有する化合物を選ぶことが有利な場合もある。

さらに、噴霧されるべき溶液を調製するための溶剤は、一つには上述の基本成分に関するその溶解能力に従い、一つには上記基本成分の劣化をもたらす噴霧温相の使用を避けるために高すぎではない沸点に応じて選ばれる。本発明によれば、上記で示した条件を満たす適当割合で相互に混合し得る溶剤の混合物を使用することも可能である。諸成分の溶解は溶剤の混合前または混合後に於て行なわれ、僅かの加熱例えば約 40°C の温度での加熱を必要とすることもある。

現在使用される溶剤は、具体的には、クロロホルム、メタノール、エタノール、ジクロロメタンあるいはそれぞれ 33% のメタノールまたはエタノールを含むクロロホルムとメタノールまたはクロロホルムとエタノールの混合物である。

本発明のもう一つの特徴づけられる姿によれば噴霧工程に用いるガス状流体ははじめの溶液に溶解している基本成分に関して実質的かつ化学的に

25

インプロピルミリステートなど；トリテルペン脂肪酸またはそのエステル例えばグリシレチン酸など；一級または二級脂肪酸またはそのエステル例えばジセチルホスフェート；脂肪族脂肪酸アミン例えばステアリルアミン；脂肪酸によるアシル化アミノ化酸例えばステアロイル-L-グルタミン酸；ポリペプチド例えばエラスチン加水分解生成物ポリペプチド；ビタミン例えばトコフェロール、有利には $\alpha$ -トコフェロール；動物及び植物源の抽出物例えば胚芽期抽出物またはアロエ抽出物；あるいは、アルコキシ、炭素原子 1 個から 4 個を含むアルキル、カルボキシ、ホルミルを含む基から選ばれる一個または数個の置換基から成るフェノール類例えばバニリン；の使用が可能である。

しかし、本発明の方法によつて微粉状混合物を形成させるのに使用できる疎水性成分のこの列挙は制約的のものではない。

その上、絶対的に必要というのではないが、両親媒性脂質成分としておよび／または疎水性成分として、生物学的に活性であり、および／または

26

不活性でなければならない。しかし、噴霧段階は比較的短期間であるので、基本的成分と担持ガスが相互に接触している時間はきわめて短かく、一般的には上記成分の酸化の危険をおこすことなしに空気を用いることが可能である。もちろん、噴霧温度が比較的高くあるいは基本成分の一つがきわめて酸化に敏感である場合には特に、空気より不活性であるガス例えば窒素などを選ぶことが必要である。

ガス流速は形成される粉末の一部がガス流体の流れの中に失われることを防ぐように調節される。

前述の通り、噴霧装置への入口でのガス状流体は使用溶剤の沸点より高い温度(噴霧温度とよぶ)でなければならない。

しかし、このガス状流体の温度は装置内のそのために設けられた領域の中での粉末の形成を妨げてはならない。すなわちこの領域中のガス状流体ははじめの溶液中に溶けている諸成分混合物の遷移温度より低い温度でなければならない。

本発明の一つの変形によると、脂質溶液へその

27

噴霧前に微細固体の微孔性粒子例えば珪藻を、溶液中に含まれる脂質全体の重量に少くとも等しく好ましくは上記脂質量の少くとも3倍の大きさの量で添加する。

もちろん、もし必要ならば、最終懸濁液が噴霧装置中で蒸発し得るよう溶剤をさらに添加される。

さらに、上記固体粒子の寸法は噴霧ノズルまたは上記装置の噴霧器をつまらせることを避けるためにあまり大きいものであつてはならない。

噴霧の結果として、脂質複合物は上記固体粒子と粉末粒子の形で緊密に混合される。

方法のこの変形の一つの利点は融点が50°Cより低い両親媒性脂質を用いることによつても噴霧を通じて一つの粉末を得させることである。

もちろん、本発明による微粉状混合物の製造方法は連続式あるいは断続式のいずれかによつて実施してよく、粉末はサイクロンの出口に於て直接的に捕集され、一つの製品として貯蔵するかあるいはリポソームのような水和層板状相の形成用に特に、直ちに使用する。

27

上記分散液中に含まれる固体微小孔粒子は例えば $10\text{ }\mu\text{m}$ の多孔性フィルター上での単なる沪過によつて容易に除去してもよく、この沪過のあとには必要ならば放菌沪過を行つてよい。

有利には、前述の微粉状混合物は前述の水性媒体中での分散がおこる容器中で、粉末回収手段の下流例えばサイクロンの下流でその下方部分に於て直接に捕集してよい。このように僅かに水和した層板状相があるいはリポソームのいずれかの連続製造が行なわれる。

水和層板状相をつくるために使用する各種の水性媒体は水かあるいは各種の物質の溶液のいずれかであり、その選択は水和層板状相へ付与したいと考える性質に依存する。例えば層板状相またはリポソーム中に内包させたいと考える水性溶液は興味のある生物学的、官能的、物理化学的、または生理学的性質をもつ物質を含んでいてよい。制約を意味しない例として、内包されるべき溶液は酵母、抗生物質、エラスチンポリペプチドのようなポリペプチドを含んでよい。分散媒体はまた

28

本発明はまた一つの主題として上述の方法によつて得られる脂質成分と恐らくは少くとも一つの疎水性または部分的疎水性の成分との微粉状混合物をもつてゐる。この混合物の一つの特別の性質はそれが水性溶液中できわめて容易に分散し得ることである。

本発明はまた一つの主題としてリポソームなどのような水和脂質層板状相の製造方法をもち、それが上述微粉状混合物を適切な水性媒体中に分散させることから成ることを特徴としている。

噴霧を通じて得られる微粉状混合物は、例えば攪拌、均質化または音波処理のような慣用的方法によつて水性媒体中に分散される。

しかし、本発明の噴霧法の変形によつて得られ单なる攪拌例えば磁気棒によつて分散された微粉状混合物は、100から300ノナメートルの程度のきわめて小さい寸法のリポソームの形の粒子から成る高度水和脂質層板状相を、例えば超音波処理のような通常の均質化技術を使用する必要なしに得させる。

29

食塩の等張性溶液であつてもよい。

本発明の具体化の第一の形によると、噴霧を通じて得られる微粉状混合物を比較的大量の水性媒体中に直接に分散させて所望重量濃度の層板状相を直接に得ることが可能である。

例えば、噴霧された微粉状混合物はもし所望の場合には内包されるべき物質が溶解した水性媒体中に分散させて約50重量%より低い微粉状混合物の懸濁液中濃度が得られる。かくして、溶解物質を内包した高度に水和した層板状相の懸濁液が得られる。約10%と約25%との間から成る重量濃度の微粉状混合物を含む懸濁液が好ましい。

このように、水性媒体中に溶解している物質の内包化効率は約20%と約50%との間から成る。この内包化効率は高く、というのは、水和層状相を得るために、噴霧微粉状混合物を比較的少量の水性媒体中に分散させることができるからである。

本発明の方法の一つの変形によれば、噴霧された微粉状混合物を内包させたいと望む物質を含むことが有利である比較的少量の水性媒体中に分散

30

させ、この分散液は例えばローラーミルによつて均質化してきわめて良好な混合物を保証させる。得られる混合物中の微粉状混合物の重量濃度は例えばほぼ50%より高い。このようにして僅かに水和した層状相が得られる。

この層状相は商業的製品として直接に使用してもよく、この場合には、微粉状混合物の重量濃度は約60%と約70%の間から成るのが有利である。また、この僅かに水和した水和層状相は既に使用した水性媒体の一つの新たな量の中にあるいは新たな水性分散媒体の中に稀釈して高度に水和した層状相すなわちリポソームの懸たく体を形成させ、有利には約0.1%と約10%の間から成る微粉状混合物重量%を得させてよい。このようにして、この変形に於て、約50%を超えるきわめて高い内包効率が得られる。

本発明の具体化の一つの好ましい形によれば、前記水性分散媒体は内包されるべき水性溶液に関して等渗透圧性である。

さらに、この方法はきわめて小さい寸法、例え  
①

的化合物を使用する必要なしに得ることができる。その上、本発明の噴霧された微粉状混合物からそれを比較的少量の水性媒体の中に分散させることによつて水和脂質層状相を生成させることができ、この水性媒体中に溶解した化合物の高い内包効率を得ることが可能である。

また、これらの方法は連続式または断続式の製造方法に従つて水和脂質層状相を製造することを可能とする。その上、それらの方法は既知の方法よりも低い製造コストで商業的規模できわめて容易に使用できる。

さらに、噴霧の結果得られる微粉状混合物は水性媒体中に容易に分散し、かくして僅かに水和した脂質層状相または高度に水和した脂質層状相を得ることを可能とする。

本発明はさらに解説するが、その他の特徴的形態、詳細及び利点は本発明解説の目的のみで与えられている以下の非制約的実施例からさらに明らかになる。

#### 実施例1

②

ば3ミクロンより小さいかそれに等しく電子顕微鏡検査によつて確認できる寸法の層板状相またはリポソームを得ることを可能とする。

所望の場合には、例えば長時間音波処理によつてリポソーム懸濁液のより完全な均質化を得ることも可能である。

本発明の別の目的は上述の方法に従つて得られるリポソームなどのような水和脂質層板状相を提供することである。有用な性質特に医薬、化粧品、食品の製造その他の領域に於て有用な性質をもつ内包物質をこれら層板状相が含むことが有利である。

最後に、本発明の他の目的は上述の方法に従つて製造される脂質層板状相を特に活性物質の賦形剤として含む医薬組成物または化粧用組成物を提供することである。

本発明の方法によれば脂質層板状相の基本成分の緊密混合物、すなわち、一つまたはいくつかの両親媒性脂質化合物と一つまたはいくつかの疎水性化合物との混合物を界面活性化合物のような追加

③

9gのホスファチジノレセリンと1gのペーターシットステリンを100mlのビーカーに入れ50mlのクロロホルム中で磁気攪拌によつてその中に溶解する。得られるこの溶液（溶液A）へ攪拌を続けながら、25mlのメタノール中の0.1gのステアロイルグルタミン酸ナトリウム（溶液B）を添加する。得られる混合物を75℃へ調節した温度の空気を供給する噴霧装置の中で蒸発させる。きわめて微細の白色粉を装置の底に置いた受器の中に捕集する。

このようにして得た粉末を2%のヒアルロニダーゼと0.9%の食塩から成る溶液（溶液C）の100mlを含む500mlビーカーの中に入れる。この混合物の均質化を標準温度に於て磁気攪拌によつて1時間実施する。ゲル状外観をもつ一つの分散体が得られる。これをプロペラ攪拌を備えた1.5lの容器の中に注ぎ900mlの生理溶液（食塩の0.9%水溶液）の中に稀釈する。乳白光懸濁液がかくして得られる。

この懸濁液の電子顕微鏡検査は3ミクロンより

④

小さい寸法のリポソームの存在を示す。

実施例 2

9.9 g のスフィンゴミエリンと 0.1 g のジセチルホスフェートを 50 ml のクロロホルムと 25 ml のメタノールの混合物を含む 100 ml ピーカーの中に入れ一緒に攪拌する。得られた溶液を 75 °C で前実施例と同じく噴霧する。装置出口で捕集した粉末を 1 % のアルファーキモトリプシンと 0.9 % の食塩との水溶液 100 ml と磁気攪拌により 1 時間続いて超音波処理で 20 分間緊密に混合する。前実施例と同じく、900 ml の生理溶液中で稀釈を行なう。青みがかった溶液が得られる。粒子のブラウン運動を評価することによつて(ナノ・サイザー型の装置)測定したリポソームの寸法は 0.1 ミクロンよりやや小さい。アルファーキモトリプシンの内包効率はこの帶青色溶液をゲル(セファローゼ CL-4B)上で通過したのちに測定する。水性分散溶液中に溶けているアルファーキモトリプシンに関するアルファーキモトリプシン内包効率は 40 % である。

(35)

(36)

第 1 表

実施例	溶液 A (50 ml のクロロホルム中)				溶液 B (25 ml のメタノール中)		噴霧温度 (°C)	溶液 C 使用量 100 ml
	番号	製品の性質	重量(g)	製品の性質	重量(g)	製品の性質	重量(g)	
3	セロブロシド	8	コレステロール	2	なし	—	75	0.1 % ストレプトマイシン 0.9 % NaCl
4	大豆レシチン	9	β-エストラジオール	1	なし	—	75	0.9 % NaCl
5	大豆レシチン	9.9	なし	—	パニリン	0.1	60	0.9 % NaCl
6	大豆レシチン	9	γ-オリザノール	1	なし	—	80	0.9 % NaCl
7	大豆レシチン	8	コレステロール	2	なし	—	75	10 % のアロエ抽出物 0.9 % NaCl
8	大豆レシチン	9.5	コレステロール	0.5	なし	—	75	1 % のエラスチン 加水分解生成物 0.9 % NaCl
9	大豆レシチン	8.9	コレステロール α-トコフェロール	1 0.1	なし	—	75	0.9 % NaCl

実施例 1 0

2 g の大豆レシチンと 0.2 g のシトステリンを 30 ml のクロロメタンを入れた 100 ml 容器の中に入れ、完全溶解が得られるまで磁気棒によつて一緒に搅拌する。7 g の珪藻をその後添加し均質懸濁液を得るために 5 分間搅拌を続ける。

この懸濁液を 60° に調節した温度で空気を供給する噴霧器内で蒸発させた。

きわめて軽い粉末が捕集される。

このようにして得た粉末を 1 % のミルクグリコプロテインと 0.9 % の食塩との水性溶液を含む 500 ml ピーカーの中に入れる。混合物を磁気搅拌にかけその後 10 μm の多孔質フィルター上で済過する。このようにして乳光色液が得られ、電子顕微鏡検査はノナ・サイザー型装置によつて測定して 220 ナノメートルの程度のリポソーム懸濁体の存在を示す。

リポソームのこの懸濁液は 0.45 μm フィルター上の濾菌済過によつて濾菌してよい。

実施例 1 1

38

中に入れる。200 ml の量のクロロホルムと 0.34 g の大豆レシチンとをその後搅拌しながら添加する。この混合物を 80°C で噴霧する。得られる白色粉末を 50 ml の生理溶液中で 1 時間の磁気搅拌によつて懸濁液とする。電子顕微鏡は 1 ミクロンより小さいリポソームの存在を示す。この懸濁液の超音波処理は寸法が 0.2 ミクロンを超えないリポソームを含む帶青色乳光溶液を得ることを可能とする。

実施例 1 3

90 g の大豆レシチンと 10 g のコレステロールを 500 ml ピーカーの中に入れる。この混合物を 400 ml のクロロホルムの中で分散させる。このようにして得た溶液を 75°C で噴霧する。噴霧生成物は、白色粉末の外観であるが、1 g のスルペーオキシジムスター<sub>ゼ</sub> (S.O.D) を含む激しく磁気搅拌している 0.9 % 食塩溶液 1 l の中に直接捕集する。この噴霧の終り於て、搅拌を室温で 1 時間続ける。得られるミルク状懸濁液はその後 0.9 % 食塩溶液 9 l 中に分散させる。得られた分

(40)

50 ml のクロロホルムの中の 15 g の大豆レシチン及び 3 g のラノステリンとから実施例 1 に記載の方法に従つて噴霧した粉末をつくる。噴霧は 75°C で実施する。得られた淡黄色粉末を 5 % のナトリウムカルボキシレートピロリドン、5 % の乳酸ナトリウム及び 0.9 % の食塩を含む水性溶液 6 ml とスペチユラを用いて混合し、その後、混合物をローラーミルによつて均質化する。

粘性ゲルの稠度をもつ層状相が得られ、その特性は X 線回析によつて検査する。この層板状相はこの形で、特に化粧品製品製造に使用することができる。

この備かに水和した脂質層板状相を 0.9 % の食塩を含む水性溶液 200 ml 中に分散させて高度に水和した層板状相またはリポソームの懸濁液を得ることができる。ナトリウムカルボキシレートピロリドンの内包効率測定値は 60 % である。

実施例 1 2

100 ml のエタノール中に溶解したエラスチン加水分解生成物の 0.17 g を 500 ml ピーカーの

39

散体をローター・パドル型ホモジナイザーによつて 15 分間室温で搅拌する。電子顕微鏡検査は 1 ミクロン程度の中間寸法のリポソームを示す。

実施例 1 4

5 g の大豆レシチン、4 g のコレステロール、及び 1 g のアオリザノールを 100 ml ピーカーの中に入れる。混合物を 75 ml のクロロホルム中に溶解する。かくして得た溶液を 75°C で噴霧する。噴霧生成物を 1 g のコラーゲン加水分解生成物を含む 0.9 % 食塩溶液 100 ml 中に直接捕集する。かくして得られる混合物をホモジナイザーにかけ、その後、得た懸濁液を 0.9 % 食塩溶液 900 ml 中に分散させる。

実施例 1 5

75 ml のクロロホルムに溶解した 4 g の大豆レシチン、4 g のスフィンゴミエリン及び 2 g のコレステロールを 100 ml ピーカーに入れる。このようにして得た溶液を 75°C で噴霧する。噴霧生成物を 0.5 % d-グルコース溶液 1 l の中に直接捕集する。この溶液を均質化の目的で攪しく攪拌

(41)

する。

#### 実施例 16

1 lのジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )中で磁気攪拌により溶解した180gの大蔵レシチンと20gのステアリック酸を2lビーカーへ入れる。

得た混合物を60°Cに調節した温度の空気供給噴霧器内で蒸発させる。きわめて微細の白色粉末を装置の底に置いた受器中に捕集する。得られた粉末を0.9%の食塩と1%のエラスチックポリペプチドとの溶液20lを含む50l容器の中に入れ。この混合物の均質化を室温にてターピン回転子によつて1時間実施する。ナノサイザーで以て測定した粒子の大きさは450nmの程度である。

これらの粒子の電子顕微鏡検査はリポソームの存在を示す。

以下の実施例17から22は本発明の方法によつて得られる層板状相懸濁液あるいは層板状相自身から得られる、特に化粧品に於て使用する組成物を示しており、これらは人体特に皮膚と相容性

(42)

組成物：オリザノール懸濁液

(実施例6による) 10g

水中的乳化賦形油 90g

用 途：皮膚向け日用塗布薬

#### 実施例 19

##### 皮膚手入れ用の保護性質をもつクリーム

組成物：トコフェロール懸濁液

(実施例9による) 10g

水中的乳化賦形油 90g

用 途：翌日の天候条件にさらすための

皮膚調整用夜間塗布薬

#### 実施例 20

##### 身体用湿分付与ミルク

組成物：アロエ抽出物懸濁液

(実施例7による) 10g

水中的乳化賦形油 90g

用 途：浴後または陽当り後塗布薬

#### 実施例 21

##### 唇保護用香膏

組成物：ラノステリンを含む層状相

(44)

のある賦形剤と混合し、上記懸濁液を皮膚に適合させる。このように、本発明によつてつくられる層板状相の中に活性成分を組みこませあるいは内包させる。上記懸濁液または層板状相は適當な賦形剤と混合して皮膚に対して特に適合し得る例えればクリーム、ミルクあるいは香膏を生成する。

同じ方法に従つて、医薬用組成物もつくることができ、内包あるいは組み込まれる成分は生物学的または生理学的観点から興味ある性質をもつ。このような組成物は使用する賦形剤または担持物に応じて固体、ペースト、あるいは液の形態であり得る。

#### 実施例 17

##### 皮膚手入れのための湿分付与クリームの調製

組成物：エラスチック懸濁液

(実施例12による) 10g

水中的乳化賦形油 90g

用 途：皮膚向け日用塗布薬

#### 実施例 18

##### 皮膚手入れ用の刺激性をもつクリーム

(43)

(実施例11による) 10g

脂肪性賦形剤 90g

用 途：天候条件に対する保護の  
ための唇への塗布薬

#### 実施例 22

##### 刺激性のしわ防止治療剤

組成物：胚芽期抽出物懸濁液

(実施例8による) 30g

ゲル化賦形剤 70g

用 途：週1回頬へ塗布

好ましくは、微粉状混合物を噴霧によつて製造するためには溶剤は非水性溶剤である。

このことは諸実施例がこの点に関して何故非水性溶剤の使用を例示するのみであるかを説明している。

特許出願人 パルフューム・クリスチヤン・ディオール

代 理 人 弁理士 湯 浅 勝 三



(外4名)

(44)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**